

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Zur Frage der Wirkung von Insulin
auf die Resorption aus dem Dünndarm

GERTRUDE VIGENER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0214

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

ZUR FRAGE DER WIRKUNG VON INSULIN AUF DIE

RESORPTION AUS DEM DÜNNDAARM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gertrude Vigener

München 1965

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. H. Mehnert
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung:	7. 12. 1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	4
II. MATERIAL UND METHODIK	5
A. Prüfung der Resorption mit Hilfe der Schlundsondentechnik	6
B. Prüfung der Resorption mit Hilfe der Technik der Darmperfusion	8
III. ERGEBNISSE	8
IV. DISKUSSION	21
V. ZUSAMMENFASSUNG	27
VI. LITERATURVERZEICHNIS	28

I. EINLEITUNG

Die Wirkung von Insulin auf die Resorption im Dünndarm war mehrfach Gegenstand von Untersuchungen mit verschiedenen Methoden gewesen (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

In den meisten Fällen war eine Steigerung der Resorption beobachtet worden. Dies steht in Einklang mit der Hypothese über den Wirkungsmechanismus des Insulins. Die Wirkung dieses Hormons soll auf einer Steigerung der Zellpermeabilität vor allem für Glucose, jedoch auch für andere Substanzen beruhen (8, 9, 10, 11).

Andererseits war aber mehrfach festgestellt worden, daß auch Insulinmangel, nämlich bei experimentell erzeugtem Diabetes mellitus, zu einer Steigerung der intestinalen Resorption führt (1, 3, 4, 12, 13).

Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren für die Wirkung von Insulinüberschuß und Insulinmangel auf die Resorption sind nicht ohne weiteres vergleichbar, da jeweils verschiedene Methoden verwendet worden waren. Zudem kann bei Prüfungen am lebenden Tier mit Hilfe der Schlundsondenmethode die Magenentleerung einen entscheidenden Einfluß auf die Resorption ausüben, zumal es bekannt ist, daß Insulin die Magenmotilität und die Magenentleerung steigert (14, 15, 16, 17).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, mit Hilfe von zwei verschiedenen Methoden (18, 19) den Einfluß von Insulin auf die Glucose- und Fructoseresorption im Tierexperiment zu prüfen und die Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Die Verwendung der Schlundsondenmethode gestattet eine Aussage über die Resorption unter physiologischen Bedingungen, wobei jedoch nicht die volle Resorptionskapazität des Darmes ausgenützt wird und die Magenentleerung indirekt die Resorption beeinflussen kann (18). Dagegen erlaubt die Perfusionsmethode eine direkte Messung der Resorptionskapazität des Dünndarms der lebenden Ratte. Durch die Verwendung der "Kollidon-Clearance" wird weiterhin ermöglicht, die Wasserveränderungen und die Resorption von Prüfsubstanz und nicht resorbierbarer Kontrollsubstanz (Kollidon) zu messen (19).

II. MATERIAL UND METHODIK

Zu den Versuchen wurden Albinoratten männlichen Geschlechts verwendet (Gewicht 170 - 210 g), die mit einer Standardkost gefüttert worden waren, die aus Brot, Salatblättern und Fischmehl bestand.

Insulin wurde den Ratten in Form des schnell wirkenden Insulins Actrapid oder, bei Langzeitversuchen als Depotinsulin (Horm) verabreicht. Bei der Schlundsondenmethode wurde Insulin subcutan so injiziert, daß 75 Minuten Abstand zwischen der Insulingabe und der Mitte der jeweiligen Prüfperiode bestanden. Wir verwendeten eine Dosierung von 1 E Insulin, zum anderen 40 E Insulin, um auch den Extreembereich zu prüfen. Bei der Perfusionsmethode wurden 40 E Actrapid 30 Minuten vor Versuchsbeginn subcutan verabreicht.

Bei den Langzeitversuchen erhielten die Tiere 7 Tage lang täglich morgens 20 E Depotinsulin subcutan. Die letzte Insulininjektion erfolgte 24 Stunden vor Versuchsbeginn.

Zur Prüfung der Insulinwirkung bei alloxanvorbehandelten Ratten wurden 2 Gruppen von Tieren 60 mg Alloxan pro Kilogramm Körpergewicht intravenös verabreicht. Ab dem zweiten Tag nach der Injektion erhielten die Tiere täglich morgens 20 E Depotinsulin (Horm) subcutan injiziert. 48 bzw. 72 Stunden nach Absetzen des Insulins waren die Blutzuckerwerte gegenüber den Vergleichstieren nicht signifikant erhöht ($p \leq 0,05$).

24 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere keine Nahrung mehr. Sie wurden in Einzelkäfige gesetzt, deren Bodengitter eine Maschenweite von 1 cm haben. Wir konnten so für die Hauptversuche einen weitgehend kotfreien Dünndarm erhalten. Den insulinvorbehandelten Tieren wurde die Nahrung zum Teil nur für kurze Zeit entzogen, da sonst ein hypoglykämischer Schock eintrat (siehe Tabelle 6). Vor der Perfusion wurde der Darm bei diesen Tieren mit Wasser durchspült, um Kot und Nahrungsreste herauszuwaschen. Die Wasserveränderungen sind daher in diesen Fällen nicht verwertbar.

A. PRÜFUNG DER RESORPTION MIT HILFE DER SCHLUNDSONDENTECHNIK (19)

In einem kurzen Ätherrausch bekamen die Ratten bei Versuchsbeginn 1,3 ml Versuchslösung mit einer Schlundsonde in den Magen infundiert. Die Lösungen enthielten 10%iges Kollidon (Polyvinylpyrrolidon, durchschnittliches Molekulargewicht 30000), ferner 50%ige Glucose oder 30%ige Fructose. 15, 30 oder 60 Minuten nach Versuchsbeginn wurden die Tiere durch Äther getötet, das Abdomen eröffnet, der Magen-Darm-Trakt am Übergang ins Coecum, am Pylorus und an der Cardia abgebunden, vorsichtig herausgelöst, in Eiswasser abgekühlt und gewaschen, und schließlich in Segmente aufgeteilt. Der Darm der nach 15 und 30 Minuten getöteten Ratten wurde in drei Abschnitte abgeteilt und zwar wurden nach 1/10 und nach 3/10 des Dünndarms von cranial nach caudal doppelte Ligaturen gelegt und dann die Segmente abgetrennt. Man erhielt damit eine Unterteilung in 1/10, 2/10 und 7/10 der Länge des Dünndarms. Bei den 60-Minuten-Ratten erfolgte die Teilung in vier Abschnitte (2/10, 2/10, 2/10, 4/10). Die Versuchszeit wurde vom Augenblick der Sondierung an gerechnet. 90 Sekunden vorher wurden die Ratten mit Äther betäubt. Zur Versuchszeit kamen noch weitere drei Minuten bis der Darm herausgelöst war. Das schnelle Abkühlen in Eiswasser soll die noch mögliche geringe Resorption in diesem Zeitraum verhindern. Der Magen und die einzelnen Darmsegmente wurden aufgeschnitten und je nach der zu erwartenden Konzentration der Versuchslösungen in 10, 20 oder 40 ml eisgekühltem aqua destillata ausgewaschen. Bei einem Teil der 60-Minuten-Ratten erfolgte auch eine Untersuchung des Dickdarms, doch konnte nur vereinzelt Kollidon nachgewiesen werden.

a. Nachweis des Kollidons modifiziert nach Schubert (20)

2 ml Darminhalt werden mit aqua destillata auf 3 ml aufgefüllt, zur Ausfällung des Eiweißes mit 10%iger Kupfersulfatlösung versetzt und im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung wird dann das Kupfersulfat durch kräftiges Schütteln mit 1 ml 10,61%iger Kaliumferrocyanidlösung ausgefällt. Nach dem Zentrifugieren werden 1 oder 2 ml des Überstandes mit 5 ml Jod-Jodkalilösung versetzt (0,03 mol KJ : 0,01 mol Jod-Sublimat). Bei Anwesenheit von Kollidon kommt es zu einer Farbvertiefung unter Bildung eines Kollidon-Jod-Komplexes. Diese Komplexverbindung fällt mit 5 ml 10%iger Salzsäure aus, wird zentrifugiert und der Überstand abgegossen. Der Niederschlag ist in 25 ml Methylalkohol gut lösbar. Je nach der Kollidonzentration ergeben sich verschiedene Farbintensitäten, die am Photometer Eppendorf bei 436 m μ abgelesen werden. Diese Wellenlänge erwies sich, obwohl sie am Rande des bei 358 m μ befindlichen Maximums liegt, als die günstigste, da sie den Vorteil eines größeren Meßbereiches zeigt. Da die Farbintensität des Kollidons

don-Jod-Komplexes bei längerem Stehen abnimmt, muß sofort abgelesen werden. Die so erhaltenen Werte werden mit einer Eichkurve verglichen. Bei der Methode der Darmperfusion erfolgt der Kollidonnachweis in gleicher Weise. Es wird nur mit Rücksicht auf den anderen Prozentgehalt der Untersuchungslösung eine Verdünnung von 1 : 12,5 angewandt und 3 ml zum Test eingesetzt.

b. Nachweis der Prüfsubstanzen

Enteiweißung:

Je nach der zu erwartenden Konzentration werden 1 ml des Darmextraktes mit 5 oder 10 ml Perchlorsäure versetzt. Nach kräftigem Durchschütteln wird zentrifugiert und vom Überstand, bei den hier verwendeten hohen Zuckerkonzentrationen, 0,1 ml für den Nachweis abpipettiert.

1. Nachweis der Glucose:

Der Nachweis erfolgte nach der von Keilin und Hartree entwickelten und von Teller und Keston (21, 22) verbesserten Methode (BOEHRINGER-Testverfahren). Dieser Fermentnachweis beruht auf der von der Glucoseoxydase katalysierten Oxydation der Glucose zu Gluconsäure, wobei Wasserstoffperoxyd entsteht, das in Anwesenheit von Peroxydase o-Dianisidinhydrochlorid zu einem rotbraunen Farbstoff oxydiert. Die Konzentration dieses Farbstoffes, der bei 436 m μ im Photometer Eppendorf gemessen wird, erlaubt eine quantitative Bestimmung der Glucose. Es werden zum Test 0,1 ml enteiweißte Untersuchungsflüssigkeit auf 10 ml Glucosereagens verwendet.

2. Nachweis der Fructose:

Der Nachweis erfolgt nach Roe (23). 0,1 ml enteiweißte Untersuchungsflüssigkeit werden in 1 ml qua destillata pipettiert, mit 3 ml 30%iger Salzsäure angesäuert und mit 1 ml Resorcinlösung versetzt. Nach achtminütigem Erhitzen im Wasserbad von 80 Grad wird abgekühlt und sofort bei 546 m μ kolorimetriert.

Bei der Methode der Darmperfusion mußten die Nachweise für Glucose und Fructose hinsichtlich der erforderlichen Verdünnung abgeändert werden, um im Meßbereich des Photometers zu bleiben.

B. PRÜFUNG DER RESORPTION MIT HILFE DER TECHNIK DER DARM-PERFUSION

Es war nötig, zusätzliche Versuche durchzuführen, um die Fragen, der unter A beschriebenen Experimente klären und zu Ergebnissen Stellung nehmen zu können, die mit anderen in der Literatur beschriebenen Methoden gefunden werden. Dazu wurde eine ebenfalls neuartige, von Förster und Mehnert (18) beschriebene Methodik angewendet. Nach 24-stündigem Hungern werden die Ratten nach vorhergehender Urethannarkose laparotomiert, dann werden Sonden in das Duodenum und in den unteren Teil des Dünndarms eingeführt und fest eingebunden. Hierdurch wird es möglich, unter Umgehung des Magens, Zuckerlösungen direkt in den Darm einzuleiten und mittels einer Pumpe kontinuierlich zu perfundieren. Den eine halbe Stunde vorher mit 40 E Insulin vorbehandelten Tieren wurden Untersuchungslösungen von 1%iger Glucose und 2%igem Kollidon bzw. 1%iger Fructose und 2%igem Kollidon in einer Menge von 60 ml perfundiert gegeben. Mit einem Thermostaten wurden die über eine Stunde perfundierten Zuckerlösungen vor Einleitung ins Abdomen und während der ganzen Perfusionsdauer auf Körpertemperatur gehalten. Es wurde außer diesen Konzentrationen auch die Resorption von 5%iger Glucose und 2%igem Kollidon sowie 5%iger Fructose und 2%igem Kollidon untersucht. Bei den Versuchen mit Insulinvorbehandlung und bei den Versuchen mit intravenöser Insulininjektion wurden den Tieren 1%ige Glucoselösungen durch den Darm perfundiert. Prüfsubstanzen (Glucose und Fructose) und Kontrollsubstanz wurden mit den unter A angegebenen Methoden bestimmt.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind aus den folgenden Tabellen und Abbildungen zu ersehen.

Folgende Abkürzungen gelten für die nachstehenden Tabellen:

$\bar{x}$	=	Mittelwert
s	=	Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$	=	Streuung
n	=	Anzahl der bei den einzelnen Versuchsreihen verwendeten Ratten

Die Resorption 50 %iger Glucose- und 30 %iger Fructoselösung aus dem Dünndarm der Ratte unter dem Einfluss von 1 E und 40 E Insulin, bestimmt mit der Technik der Schlundsonde.

Prüfsubstanz	Res. dauer: 15 Min.			Res. dauer: 30 Min.			Res. dauer: 60 Min.		
	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s^2	
y) Glucose 50 % Kontrolle	Darmangebot	142,8 mg	18,76	186,7 mg	10,69	306,8 mg	15,89		
	dav. resor-	75,1 mg	4,72	138,2 mg	5,46	270,0 mg	14,68		
	650 mg in 1,3ml biert	(52,7 ‰)		n=6 (74,0 ‰)		n=12 (88,0 ‰)		n=12	
Glucose 50 % 1 E Insulin	Darmangebot	119,5 mg	36,23	186,5 mg	21,127	366,0 mg	30,90		
	dav. resor-	65,0 mg	27,45	149,0 mg	15,36	333,0 mg	29,90		
	650 mg in 1,3ml biert	(54,4 ‰)		n=10 (79,8 ‰)		n=9 (90,9 ‰)		n=11	
Glucose 50 % 40 E Insulin	Darmangebot	144,0 mg	10,08	227,5 mg	9,52	365,5 mg	26,045		
	dav. resor-	84,5 mg	8,14	168,5 mg	16,02	344,5 mg	26,74		
	650 mg in 1,3ml biert	(36,4 ‰)		n=10 (52,1 ‰)		n=11 (61,4 ‰)		n=20	
x) Fructose 30% Kontrolle	Darmangebot	89,9 mg	12,24	125,9 mg	10,41	202,9 mg	17,4		
	dav. resor-	32,7 mg	1,62	65,5 mg	6,57	124,9 mg	9,06		
	650 mg in 1,3ml biert	(36,4 ‰)		n=6 (52,1 ‰)		n=11 (61,4 ‰)		n=12	
Fructose 30 % 1 E Insulin	Darmangebot	140,4 mg	25,194	313,0 mg	26,798	227,1 mg	24,69		
	dav. resor-	31,8 mg	12,378	88,55 mg	19,005	118,5 mg	17,19		
	650 mg in 1,3ml biert	(22,6 ‰)		n=10 (28,3 ‰)		n=8 (52,2 ‰)		n=10	
Fructose 30 % 40 E Insulin	Darmangebot	144,9 mg	27,393	155,1 mg	24,647	204,9 mg	23,985		
	dav. resor-	46,5 mg	12,465	53,4 mg	11,388	115,2 mg	16,488		
	650 mg in 1,3ml biert	(32,1 ‰)		n=10 (34,4 ‰)		n=10 (56,2 ‰)		n=10	

x) Die Kontrollwerte für die Glucose- und Fructoseresorption wurden der Arbeit von Förster (42) entnommen, der mit Ausnahme der Hormonapplikation - die gleichen Versuchsbedingungen anwandte.

TABELLE II

Die Resorption 50 % iger Glucoselösung aus den einzelnen
Dünndarmabschnitten der Ratte unter dem Einfluß von 1 E
und 40 E Insulin (Einteilung s. S. 5)

Prüfsubstanz	Res. dauer: 15 Min.			Res. dauer: 30 Min.			Res. dauer: 60 Min.							
50%ige Lsg. x) Kontrolle	Angebot	477,2	44,4	28,7	69,5	424,2	30,8	26,3	130,0	320,5	28,2	23,4	45,2	209,8
	davon res.	7,9	4,7	10,1	60,3	11,9	3,9	15,0	119,3	12,5	7,6	14,1	41,9	207,2
	in Prozent	1,7	10,6	35,2	86,7	2,8	12,2	57,0	91,8	3,9	27,0	60,2	92,8	98,9
1 E Ins.	Angebot	354,2	23,6	34,7	62,6	260,5	17,5	21,5	144,0	187,0	23,5	15,0	23,0	296,5
	davon res.	0,8	3,1	20,3	42,9	--	4,0	10,5	135,5	5,0	11,5	10,5	19,5	293,5
	in Prozent	0,22	13,1	58,4	68,5	--	22,7	48,8	92,0	2,1	48,9	70,0	84,7	99,0
40 E Ins.	Angebot	465,0	30,0	25,5	88,5	332,0	17,0	28,5	185,0	181,9	17,4	18,5	43,9	291,6
	davon res.	13,0	7,0	13,0	64,5	5,0	4,0	16,0	149,0	8,0	8,1	10,9	41,7	288,9
	in Prozent	2,8	23,3	51,0	72,8	1,5	23,5	56,1	80,5	4,3	46,5	58,9	96,9	99,0

x) Die Kontrollwerte für die Glucoseresorption wurden der Arbeit von Förster (42) entnommen, der - mit Ausnahme der Hormonapplikation - die gleichen Versuchsbedingungen anwandte.

TABELLE III

Die Resorption 30 %iger Fructoselösung aus den einzelnen Dünndarmabschnitten der Ratte unter dem Einfluß von 1 E und 40 E Insulin (Einteilung s. S. 5)

Prüfsubstanz	Res. dauer: 15 Min.					Res. dauer: 30 Min.					Res. dauer: 60 Min.				
30%ige Lsg. x) Kontrolle	Angebot	256,4	29,4	18,8	41,6	257,0	16,4	30,2	79,4	166,9	22,4	18,8	27,8	133,9	
	davon res.	3,5	3,1	5,0	24,6	4,5	3,4	13,0	49,1	6,3	3,0	7,5	13,6	100,0	
	in Prozent	1,4	10,6	28,1	59,1	1,7	20,7	43,0	62,0	3,8	14,1	44,0	48,9	75,3	
1 E Ins.	Angebot	185,7	14,1	23,1	103,2	156,3	10,5	12,9	86,4	88,1	15,3	24,6	46,2	131,0	
	davon res.	2,1	2,1	4,8	26,1	--	2,4	6,6	81,3	6,3	2,4	9,3	23,1	89,7	
	in Prozent	1,1	14,8	20,7	25,1	--	22,8	51,1	94,0	7,1	15,6	37,8	50,0	68,4	
40 E Ins.	Angebot	213,9	13,2	24,0	113,7	177,6	11,7	21,9	121,2	278,7	18,0	22,2	45,3	119,1	
	davon res.	2,7	1,8	4,5	22,8	--	1,5	6,3	45,0	11,4	5,7	10,8	28,2	69,9	
	in Prozent	1,2	13,6	18,7	20,0	--	12,8	28,7	37,1	4,0	31,3	48,6	62,2	58,6	

x) Die Kontrollwerte für die Fructoseresorption wurden der Arbeit von Förster (42) entnommen, der - mit Ausnahme der Hormonapplikation - die gleichen Versuchsbedingungen anwandte.

Die Resorption 1 %iger Glucose- und Fructoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte unter dem Einfluß von 40 E Insulin

Volumen der Perfusionslösung: 60 ml Verabreichte Zuckermenge: 600 mg Versuchsdauer: 60 min.							
	n	Durchschnittliches Gewicht der Ratten	Resorption in mg	$\bar{s}_x$ (mg)	Resorption in Prozent	$\bar{s}_x$ (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeitsmenge in Prozent des Ausgangswertes
Glucose x) Kontrolle	20	200, 2	217, 71	9, 75	36, 285	1, 625	62, 1
Glucose 40 E Ins.	9	193, 0	194, 3	16, 49	33, 2	2, 75	68, 3
Fructose x) Kontrolle	10	209, 0	91, 74	11, 29	15, 29	1, 97	68, 5
Fructose 40 E Ins.	13	189, 0	103, 8	9, 39	17, 3	1, 55	73, 5

x) Als Kontrollwerte für die Glucose- und Fructoseresorption wurden die von Mehnert und Förster (19) unter den gleichen Versuchsbedingungen gewonnenen Ergebnisse verwandt.

TABELLE V

Die Resorption 5 %iger Glucose- und Fructoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte unter dem Einfluß von 40 E Insulin

Volumen der Perfusionslösung: 60 ml Verabreichte Zuckermenge: 600 mg Versuchsdauer: 60 min.							
n	Durchschnittliches Gewicht der Ratten	Resorption in mg	s_x (mg)	Resorption in Prozent	s_x (%)	Wiedererhaltene Flüssigkeitsmenge in Prozent des Ausgangswertes	
Glucose	13	204,	392,1	32,43	13,07	1,081	88,0
x) Kontrolle							
Glucose	12	199,0	438,5	40,57	14,6	1,352	96,2
40 E Ins.							
Fructose	17	192,0	211,5	25,995	7,05	0,866	99,0
x) Kontrolle							
Fructose	11	209,0	213,0	53,43	7,1	1,78	90,5
40 E Ins.							

x) Als Kontrollwerte für die Glucose- und Fructoseresorption wurden die von Mehnert und Förster (19) unter den gleichen Versuchsbedingungen gewonnenen Ergebnisse verwandt.

Volumen der Perfusionslösung: 60 ml
Verbreichte Zuckermenge: 600 mg
Versuchsdauer: 60 min.

Einfluß intravenöser Verabreichung von Insulin auf die Resorption
1 %iger Glucoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte.

n	Insulinvor- behandlung in Einheiten	Perfusionsbeginn post injectionem in Minuten	Resorption in mg	s _x (mg)	Resorption in Prozent	Blutzuckeränderung während der Perfu- sion in mg/%	Wiedererhaltene Flüssigkeitsmenge in Prozent des Ausgangswertes
					Perfusionslösung: 60 ml Versuchsdauer: 60 min.		
7	4	10	151,02	15,10	25,2	35	72,5
6	10	20	65,04	8,70	10,9	--	88,0
6	20	10	145,98	15,24	24,33	69	75,5
9	40	10	133,26	10,98	22,21	35	79,4
9	80	10	104,1	12,42	17,35	25	86,3
7	Leerin- jektion	10	200,28	12,12	33,38	121	68,3
20	keine Injektion	-	217,71	9,75	36,285	-	62,1

TABELLE VII

Einfluß der Vorbehandlung mit Insulin auf die Resorption
1 %iger Glucoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte.

Perfusionslösung: 60 ml
Versuchsdauer 60 min.

n	Insulin (Depot Horm) Vorbehandlung in Einheiten in Tagen	Dauer der Vorbehandlung in Tagen	Insulinfreies Intervall in Stunden	Nahrungsent- zug vor Ver- suchsbeginn in Stunden	Resorption in mg	s_x (mg)	Resorption in Proz.	Blutzucker- änderung während d. Perfusion in mg/%	Wieder- erhalt. Flüssig- keitsmer- ke in % d. Ausg. wertes
20	keine Injektion	-	-	24	217,71	9,75	36,285	-	62,1
5	20	7	24	5	112,28	16,62	18,8	106	91,0
6	20	7	2	2	168,06	7,80	28,01	14,5	90,2
12	20	7	24	1-2	203,46	13,44	33,91	121	80,3
12 x)	20	28	72	24	142,50	9,00	23,75	378	73,8
11 x)	20	7	48	24	234,6	13,50	39,1	172	72,5

x) Alloxan 60 mg/kg intravenös vor Beginn der Vorbehandlung

Einfluss von Insulin auf das Darmangebot und die Resorption nach Verabreichung von 1, 3 ml 50%iger Glucoselösung mit der Schlundsonde.

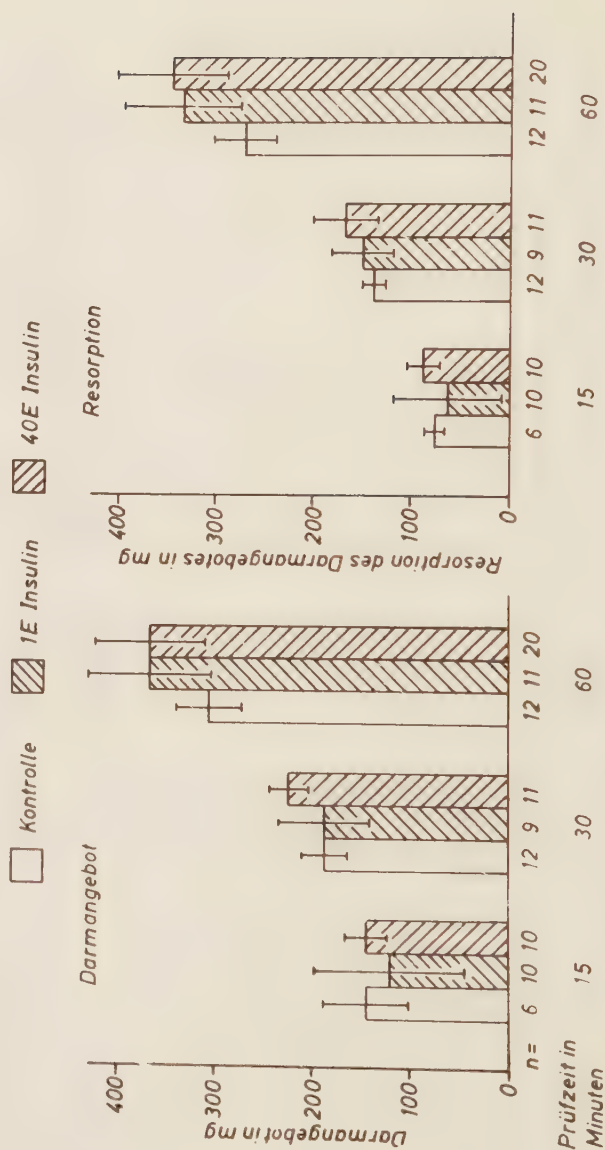
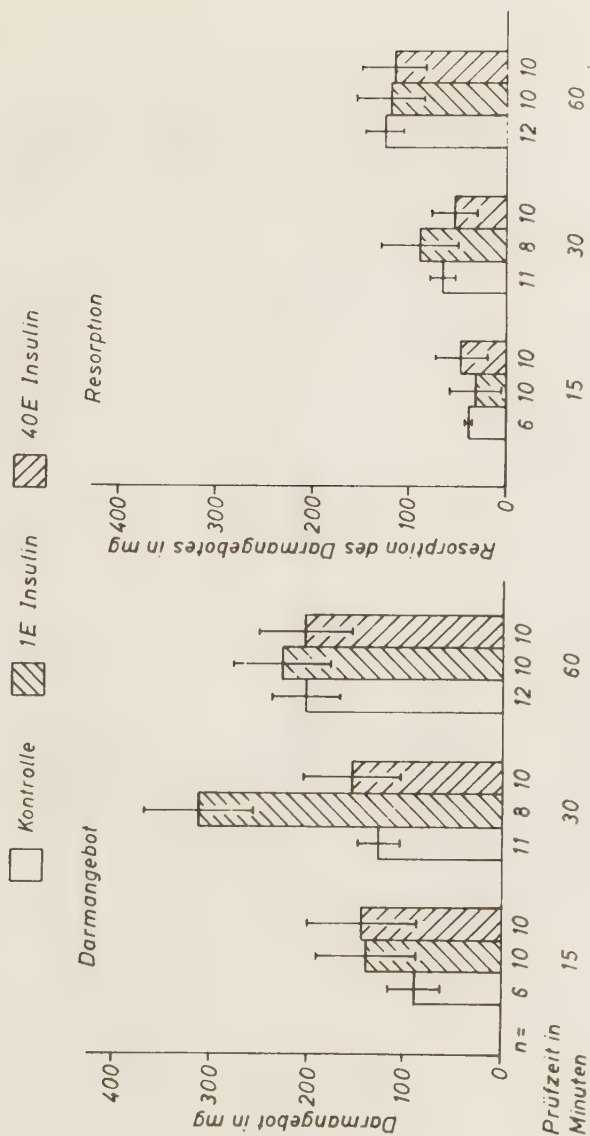


Abbildung I

Einfluss von Insulin auf das Darmangebot und die Resorption nach Verabreichung von 1,3 ml 30%iger Fructoselösung mit der Schlundsonde.



*Die Resorption 1%iger und 5%iger Glucose- bzw. Fructoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte 30 Min. nach subcutaner Injektion von 40 E Insulin Actrapid.
(Perfusionslösung: 60ml, Versuchsdauer: 60 Min.)*

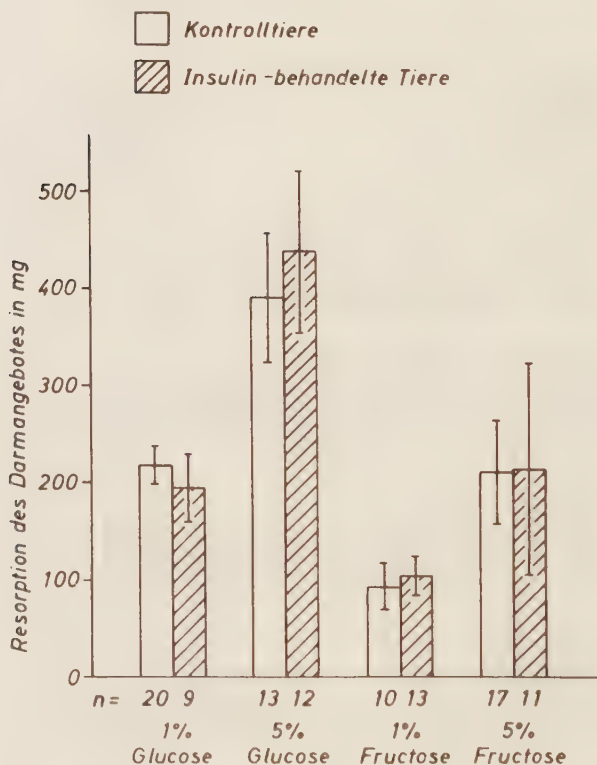
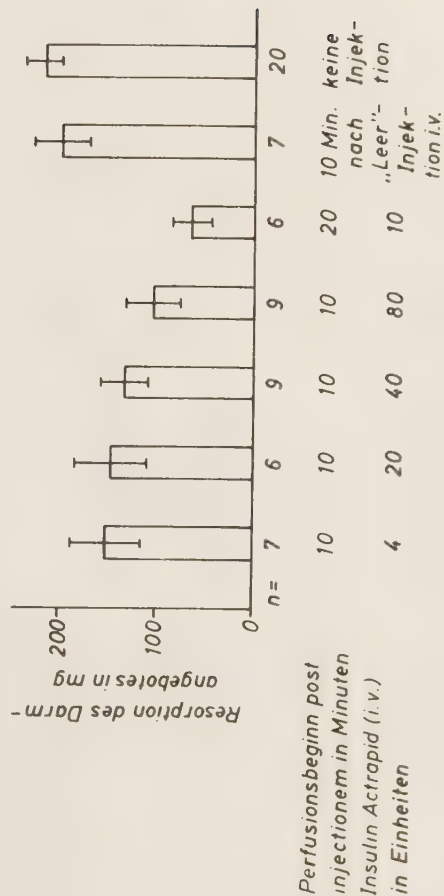
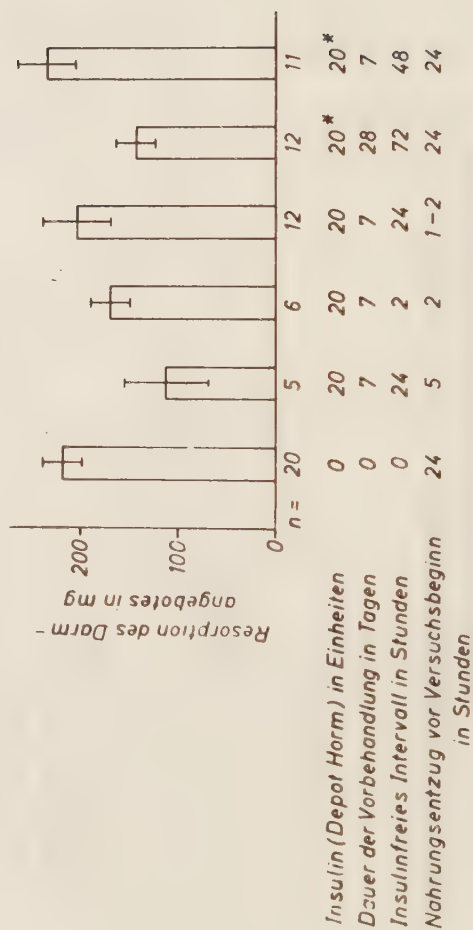


Abbildung III

*Einfluss intravenöser Verabreichung von Insulin auf die Resorption 1%iger Glucose-
lösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte.
(Perfusionslösung: 60 ml, Versuchsdauer: 60 Min.)*



*Einfluss der Vorbehandlung mit Insulin auf die Resorption 1%iger Glucoselösungen
aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte.
(Perfusionslösung: 60ml, Versuchsdauer: 60 Min.)*



* Alloxan 60mg/kg Körpergewicht intravenös vor
Beginn der Vorbehandlung

Abbildung V

IV. DISKUSSION

A. DISKUSSION DES VORLIEGENDEN SCHRIFTTUMS

Die Membranpermeabilität für die physiologischen Substanzen ist auch heute noch ein ungeklärtes Problem, obwohl sie für den Zellstoffwechsel eine grosse Bedeutung hat.

Glucose und auch andere Monosaccharide werden nach den zur Zeit gültigen Theorien durch einen aktiven Transport mit Hilfe eines Carriers durch die Zellmembran in die verschiedenen Zellen eingeschleußt (8, 9, 10, 11, 24, 25).

Von vielen Autoren ist die Wirkung von Insulin auf den Muskel und auf das Fettgewebe untersucht worden (10, 11).

Park und Mitarbeiter (11, 26, 27), die mit eviscerierten Tieren arbeiteten, schlossen aus ihren Ergebnissen, daß die Zellpermeabilität für Glucose durch Insulin beschleunigt würde. Auch *in vitro* Untersuchungen am Rattendiaphragma oder am isolierten Rattenherz führten zu den gleichen Ergebnissen (28, 29). Alle Untersuchungen ließen die Schlußfolgerung zu, daß Insulin seine Hauptwirkung auf die Zelloberfläche entfaltet und dadurch indirekt den Zellstoffwechsel beeinflussen kann.

Auch für die selektive Resorption im Dünndarm wird das Vorhandensein von Transportvorgängen gefordert (20, 31). Dadurch werden die Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit der einzelnen Monosaccharide erklärt. Glucose und Galaktose zum Beispiel werden aktiv transportiert, während die wesentlich langsamer resorbierbare Fructose und der Zuckeralkohol Sorbit nur durch passive Diffusion aus dem Dünndarm in das Blut übertreten können.

Es ist auch bekannt, daß auch die anderen Hormone, nämlich Thyroxin (4, 32, 41) und Cortison (4, 33, 34, 41) und weibliche Sexualhormone (35), einen Einfluß auf die aktive Resorption aus dem Dünndarm ausüben können. Die Dünndarmresorption von Glucose bei weiblichen Versuchstieren ist um 20 % höher als die von gleichaltrigen männlichen Tieren (35). Ovariectomie führt dagegen zu einer 25%igen Minderung der Glucoseresorption bei weiblichen Tieren, also zu einer Angleichung an die Resorptionsverhältnisse bei männlichen Tieren (32).

Thyroxin steigert und Cortison hemmt die Glucoseresorption. Bei alloxandiabetischen Versuchstieren wurde mehrfach eine Steigerung der Glucoseresorption (4, 12, 13) festgestellt. Andererseits soll auch eine Hypoglykämie durch Erhöhung des Konzentrationsgefälles vom Darm zum Blut die Glucoseresorption steigern (36, 37). Solairac fand bei Verwendung der Schlundsondenmethode eine Steigerung der Glucoseresorption (4). Er führte bei seinen Tieren eine fünftägige Vorbehandlung mit Insulin durch, wobei er täglich 40 E Insulin verabreichte. Die mit Insulin vorbehandelten Tiere zeigten eine Steigerung der Glucoseresorption auf das Zweieinhalbfache der Vergleichstiere. Bei der von Solairac verwendeten Schlundsondenmethode ist jedoch der Einwand zu machen, daß eine Wirkung des Insulins auf die Magenmotilität nicht auszuschließen ist. Von Quigley und Mitarbeitern (14, 15) war nämlich bereits früher eine Steigerung der Magenmotilität nach Insulin beschrieben worden. Dieser Befund wurde neuerdings von Aylett bestätigt (17). Davis und Brooke stellten zusätzlich auch eine Wirkung auf die Magensekretion fest (38).

Manome und Kuriaki (5) führten eine Perfusion des Darmes bei der lebenden Ratte mit einer Methode durch, die der von uns verwandten ähnlich ist. Das Insulin wurde i. v. verabreicht, dabei wurde festgestellt, daß 0,5 E/kg Körpergewicht wirkungslos waren. Dagegen führten 1,5 E/kg Körpergewicht zu einer Steigerung der Glucoseresorption um 25 % gegenüber den Kontrolltieren und auch gegenüber den Tieren, die nur 0,5 E/kg Körpergewicht erhalten hatten.

Sols und Larralde (3) konnten die Glucoseresorption von alloxandiabetischen Tieren durch Verabreichung von 2 E Insulin /100 g Körpergewicht um weitere 8 % steigern. Zur Prüfung der Resorption wurde eine Darmschlinge (30 cm) des diabetischen Tieres mit der Untersuchungslösung durchspült. Anschließend konnte am gleichen Tier auch noch die Resorption unter Insulineinfluß geprüft werden. Jedes Tier diente also als eigene Kontrolle. Die Autoren führen die Insulinwirkung bei alloxandiabetischen Tieren auf die Veränderung des Blutzuckers durch Insulin zurück. Dagegen hatten Laszt und Vogel (1) mit einer ähnlichen Versuchsmethode eine Hemmung der Glucoseresorption durch Insulin bei alloxandiabetischen Tieren festgestellt.

Auf die vermehrte Galaktoseaufnahme durch überlebenden Darm alloxandiabetischer Ratten hatte Insulin bei Zugabe im Inkubationsmedium nur einen geringen Einfluß, während intravenöse Zufuhr vor Tötung der Tiere wirkungslos blieb (6). Mac Kay und Clark (40) stellten eine erhöhte Nahrungsaufnahme nach Insulinverabreichung fest. Sie führen die Insulinwirkung auf beschleunigte Magenentleerung und gesteigerten Hunger zurück.

Beyreiß, Müller und Strack (7) fanden überraschenderweise eine anhaltende Hemmung der Galaktoseresorption durch Insulin. Sie vermuten eine spezifische Wirkung des Hormons auf den aktiven Resorptionsvorgang der Monosaccharide. Die Autoren führten beim Kaninchen über einen im Duodenum liegenden Katheter eine Dauerinfusion von Galaktose in den Darm durch. Bei zusätzlicher intravenöser Infusion von 0,2 I. E. Insulin/kg Körpergewicht/Stunde kommt es zu einem deutlichen Absinken des Blutgalaktosespiegels. Nach Tötung der Tiere konnte aus dem Dünndarm der mit Insulin behandelten Tiere wesentlich mehr Galaktose zurückgewonnen werden als bei den Vergleichstieren.

B. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Aus der Tabelle I sind die mit der Schlundsondenmethode erhaltenen Ergebnisse für die Glucose- und Fructoseresorption unter dem Einfluß von Insulin zu entnehmen. Mit dieser Methode wird nicht nur die Resorption im Dünndarm, sondern auch die physiologische Funktion des Magens geprüft. Die orale Applikation entspricht dem physiologischen Weg der Nahrungsaufnahme. Von uns wurden nur 1,3 ml 50 %ige Glucose- und 30 %-ige Fructoselösung verabreicht, um eine möglichst physiologische Füllung des Magens zu gewährleisten. Die Applikation des sehr schnell wirkenden Insulins Actrapid erfolgte so, daß die Wirkung auf den Blutzuckerspiegel etwa in der Mitte der Resorptionsperiode am stärksten war. Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß insgesamt eine Steigerung der Glucose-resorption zu beobachten ist.

Nach 15 Minuten beträgt die Glucoseresorption bei den Kontrolltieren 75,1 mg, bei den mit 1 E Insulin vorbehandelten Tieren ist die Resorption auf 65 mg vermindert, während sie bei 40 E Insulin auf 84,5 mg gesteigert ist. Nach 30 Minuten erkennt man eine geringe Steigerung bei Verabreichung von 1 E Insulin, jedoch eine ausgeprägte Steigerung der Resorption bei 40 E Insulin. In mg ausgedrückt beträgt die Steigerung nach 30 Minuten 10,8 mg (7%) bei 1 E und 30,3 mg (20 %) bei 40 E Insulin. Der Untersuchungszeitraum von 1 Stunde zeigt einen weiteren Anstieg der Resorption unter Insulineinfluß. 1 E Insulin bewirkt eine Steigerung um 63 mg (23 %). Nach Injektion von 40 E Insulin ergibt sich eine Zunahme der Resorption von 74,5 mg (28 %) gegenüber den Vergleichstieren.

Von Papastavrou war für stark alloxandiabetische Ratten mit der gleichen Methode ein ähnliches Ergebnis erzielt worden. Nur war die Resorptionssteigerung in allen drei untersuchten Zeitabschnitten etwa gleich groß gewesen. Während jedoch bei Papastavrou auch in allen Zeitabschnitten neben einer Steigerung der Magenentleerung eine Steigerung der prozentualen Resorption zu beobachten ist,

ist nach Insulinverabreichung die prozentuale Resorption praktisch unverändert oder sogar vermindert; die Resorptionssteigerung wird demnach offensichtlich durch eine Steigerung der Magenentleerung bewirkt. Es ist augenfällig, daß die Steigerung der Magenentleerung bei Verwendung von 40 E Insulin früher einsetzt als bei 1 E Insulin (siehe Tabelle I und Abbildung I).

Bei der Prüfung der Wirkung von Insulin auf die Fructoseresorption zeigt sich, daß die Magenentleerung auch bei 1 E Insulin bereits nach 15 Minuten deutlich gesteigert ist, während sie durch 40 E Insulin nicht mehr weiter gesteigert werden kann. Die Resorption von Fructose ist in allen drei geprüften Zeiträumen praktisch unverändert, gleichgültig, ob die Tiere Insulin erhielten oder nicht. Papastavrou hatte bei alloxandiabetischen Ratten unveränderte Resorptionsergebnisse für Fructose im Vergleich zu Kontrolltieren erzielt. Für den Befund, daß nach Schlundsondenapplikation nur Glucose, nicht jedoch Fructose infolge einer gesteigerten Magenentleerung rascher resorbiert wird, bietet sich eine einfache Erklärungsmöglichkeit: Die Tiere, die Glucose erhielten, konnten sicherlich die durch die hohen Insulingaben ausgelöste Hypoglykämie besser ausgleichen und waren möglicherweise - im Gegensatz zu den Tieren, die Fructose erhielten - nicht oder nicht so sehr im hypoglykämischen Schock. Auf diese Weise wäre auch zu erklären, daß die Magenentleerung dieser Tiere weniger durch den Schockzustand verzögert wurde.

Zur weiteren Abklärung einer möglichen Glucoseresorptionssteigerung unter Insulineinfluß wurden Untersuchungen mit Hilfe der Darmperfusion durchgeführt. Diese Methode hat den Vorteil, daß die regulierende Wirkung des Magens ausgeschaltet wird und die gesamte Resorptionskapazität des Darmes ausgenutzt werden kann. Durch Verabreichung von 60 ml Flüssigkeit ist gewährleistet, daß die Glucosekonzentration im Darmlumen während des Untersuchungszeitraumes konstant gehalten wird. Es wurde nur die Wirkung von 40 E subcutan injiziertem Insulin untersucht. Das Insulin wurde eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn verabreicht. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Resorption durch eine einmalige hohe Dosierung von Insulin nicht gesteigert werden kann (siehe Tabelle IV und V sowie Abbildung III). Die geringen Änderungen sind statistisch nicht erfaßbar. Dagegen ließ sich, wie Förster und Mehnert (39) mitgeteilt haben, die bereits mit der Schlundsondenmethode nachgewiesene Resorptionssteigerung bei alloxandiabetischen Tieren mit der Darmperfusionsmethode bestätigen. Auch einwöchige Vorbehandlung der Tiere mit täglich 20 E Insulin führte zu keiner gesteigerten Glucoseresorption (siehe Tabelle VII und Abbildung V). Demnach hat nur ein hoher, nicht aber ein extrem niedriger Blutglucose Spiegel Einfluß auf die Glucoseresorption. Das ist bei den verwendeten Glucosekonzentrationen in unseren Versuchen auch zu erwarten, denn das Konzentra -

tionsgefälle ist bei normalen Tieren und unter Verwendung 1 %iger Versuchslösungen bereits stark vom Darm zum Blut hin gerichtet und wird durch zusätzliche Verabreichung von Insulin und den dadurch hervorgerufenen Blutzuckerabfall im Verhältnis nur wenig beeinflusst.

Von Solairac (4) war durch einwöchige Vorbehandlung mit Insulin eine Steigerung der Glucoseresorption um 50 % erzielt worden. Solairac hatte allerdings die Schlundsondenmethode verwendet. Von Mac Kay und Clark (40) war durch Insulinvorbehandlung eine verstärkte Nahrungsaufnahme hervorgerufen worden. Wir konnten ebenfalls beobachten, daß tägliche Injektion von 20 E Insulin über eine Woche zu beschleunigter Gewichtszunahme führte. Eine Steigerung der Resorption ließ sich jedoch mit der Perfusionsmethode nicht erzielen. Die leichte Resorptionshemmung ist durch die Dauer der vorhergegangenen Hungerperiode erklärbar (siehe Tabelle VII und Abbildung V). Es ist zu ersehen, daß nach fünfstündigem Nahrungsentzug die Resorption nur noch 50 % des Kontrollwertes beträgt. Die Tiere befanden sich bereits vor dem Versuch im Schock. Ein- bis zweistündiger Nahrungsentzug führte unter sonst gleichen Bedingungen zu unveränderter Resorption. In einer anderen Versuchsreihe war Ratten 60 mg/kg Körpergewicht Alloxan intravenös injiziert worden. Nach siebentägiger Insulinverabreichung ließ sich 48 Stunden nach Absetzen des Insulins und nach 24 Stunden Nahrungsentzug bei gering gesteigertem Blutzuckerspiegel eine geringfügige Steigerung der Resorption beobachten (siehe Tabelle VII und Abbildung V).

Bei ebenfalls alloxanvorbehandelten Tieren, die 28 Tage lang täglich 20 E Insulin erhalten hatten, zeigte sich 72 Stunden nach der letzten Insulininjektion und nach 24 Stunden Nahrungsentzug bei normalen Blutzuckerwerten eine Hemmung der Glucoseresorption um 34 %. Die Ergebnisse der alloxanvorbehandelten Tiere wurden in dieser Arbeit deshalb mit verwendet, weil der Blutzuckerspiegel nach längerer Insulinvorbehandlung keinen Anhalt für das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselstörung bot. Bei alloxandiabetischen Tieren ist aber, wie oben angeführt, die Resorption gesteigert. Wir nehmen daher an, daß die Resorptionshemmung in diesem Fall durch die vorangegangenen Insulininjektionen bewirkt wurde. Außerdem existieren Befunde von Beyreiß et al. (7), die von einer Hemmung der Galaktoseresorption durch intravenöse Insulinapplikation berichten. Diese Ergebnisse ließen sich für die Glucoseresorption nur teilweise bestätigen. Wir fanden ebenfalls nach Verabreichung hoher Dosen Insulin intravenös eine Hemmwirkung, die eine Abhängigkeit von der Höhe der verabreichten Dosis und dem Zeitraum vor Infusionsbeginn zeigte (siehe Tabelle VI und Abbildung IV). Die Tiere, die 10 E Insulin 20 Minuten vor Perfusionsbeginn erhalten hatten, befanden sich im Schock. Die Resorption war bei diesen Tieren um 70 % gehemmt. 4 E bzw. 20 E Insulin 10 Minuten vor Perfusionsbeginn injiziert führten zu variablen Ergeb-

nissen. Nur ein Teil der Tiere zeigte eine Resorptionshemmung, während bei anderen die Resorption unverändert war. Insgesamt ist eine statistisch gerade signifikante Hemmung der Glucoseresorption ersichtlich. Durch 40 bzw. 80 E Insulin 10 Minuten vor Perfusionsbeginn verabreicht, ließ sich dagegen eine statistisch hochsignifikante Resorptionshemmung um 39 bzw. 52 % erzeugen. Parallel hierzu konnten wir auch eine Hemmung der Wasserresorption feststellen. Wir glauben daher, daß allgemeine Kreislaufstörungen als Ursache der Resorptionshemmung anzusehen sind.

Wir hatten vorher ausgeschlossen, daß die intravenöse Flüssigkeitszufuhr bzw. andere Substanzen, die etwa als Stabilisatoren im Lösungsmittel für Insulin vorhanden waren, die Resorptionsänderungen bewirkt haben könnten. Die Tiere, denen das reine Lösungsmittel intravenös verabreicht worden war, zeigten unveränderte Glucoseresorption.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 264 Ratten wurde der Einfluß von Insulin bzw. der durch Insulininjektionen hervorgerufenen Hypoglykämie auf die Resorption von Glucose- und Fructoselösungen geprüft. Nach Verabreichung dieser Monosaccharide mit der Schlundsonde konnte unter Insulineinwirkung eine beschleunigte Resorption der Glucose, nicht aber der Fructose, festgestellt werden. Es fiel jedoch auf, daß diese raschere Resorption der Glucose an ein größeres Zuckerangebot an den Darm pro Zeiteinheit gebunden war. Die Vermutung, daß demnach die unter Insulingaben gesteigerte Glucoseresorption durch eine beschleunigte Magenentleerung zustandekommt, ließ sich mit Hilfe weiterer Untersuchungen bestätigen. Wenn nämlich Glucose und auch Fructose unter Umgehung des Magens durch den Darm perfundiert wurden, ergaben sich keine Unterschiede mehr zwischen den mit Insulin behandelten Ratten und den Kontrolltieren. Vermutungen, wonach ein niedriger Blutzuckerspiegel gleichsam das Gefälle vom Darm zum Blut verstärkt und somit eine schnellere Glucoseresorption bewirkt, sind nach diesen Befunden nicht mehr haltbar.

Nach intravenöser Insulinapplikation 10 Minuten vor Beginn der Dünndarmperfusion kam es zu einer statistisch signifikanten Hemmung der Glucoseresorption. Es ist jedoch nicht sicher, ob die Ursache dieser Resorptionshemmung nicht im Schockzustand der Tiere zu suchen ist.

Auch einwöchige Vorbehandlung mit Insulin führte nicht zu einer Steigerung der Glucoseresorption. Die dabei mehrmals zu beobachtende Resorptionshemmung wurde wahrscheinlich ebenfalls durch den Schockzustand der Tiere hervorgerufen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Laszt, L., Vogel.:
Resorption of glucose from the small intestine of the alloxandibabetic rats
Nature 157, 551 (1946)
2. Sols, A.:
Accion de la insulina sobre la absorcion intestinal
Rev. espan. fisiol. 7, 1 (1951)
3. Sols, A., Vidal, S., Larralde, J.:
Effect of insulin on the intestinal glucose absorption in alloxandibabetic rats
Nature 161, 932 (1948)
4. Solairac, A.:
La regulation neuro- endocrinienne de l'absorption intestinales des glucides
Am. Endocrinol. 8, 377 (1947)
5. Manome, S.H., Kuriaki, K.:
Effect of insulin, phloricin and some metabolic inhibitors on the glucose absorption from the intestine
Arch. int. pharmacodyn. 130, 187 (1961)
6. Crane, R.K.:
Intestinal absorption of sugars
Physiol. Rev. 40, 4 (1961)
7. Beyreiß, K., Müller F. und Strack, E.:
Über die Resorption von Monosacchariden
Z. ges. exp. Med. 138, 227-228 (1964)
8. Levine, R., Goldstein, M., Huddlestun, B. and Klein, S.:
Action of insulin on the permeability of cells. The hexoses, as studied by its effect on the distribution of galactose
Am. J. Physiol. 163, 70 (1950)

9. Levine, R. , and Goldstein, M.S. :
Insulin on the rate of transfer of sugar across cell barriers
Brookhaven Symposia in Biology 5, 73 (1962)
10. Levine, R. and Goldstein, M.S. :
On the mechanism of action of insulin
Recent. Progr. Hormone Res. 11, 343 (1955)
11. Park, C.R. , Reinwein, D. , Henderson, M.J. , Cadenas, E. and
Morgan, H.E. :
The action of insulin on the transport of glucose through cell mem-
brane
Am. J. Med. 26, 674 (1959)
12. Pauls, F. , Drury, D.R. :
The rate of absorption from the intestine of diabetic rats
Am. J. Physiol. 137, 242 (1942)
13. Papastavrou, S. :
Experimentelle Untersuchungen zur Resorption von Glucose und Fruc-
tose bei alloxandiabetischen Ratten
Inaugural Dissertation München 1962
14. Quigley, J.P. , Salomon, E.J. :
Action of insulin on the motility of gastrointestinal tract
a. , Action on the human duodenum
b. , Action on the colon of dogs
Am. J. Physiol. 91, 488 (1930)
15. Quigley, J.P. , Johnson, V. , Salomon, E.J. :
Action of insulin on the motility of the gastrointestinal tract
I. Action on the stomach of normal fasting man
Am. J. Physiol. 90, 89 (1929)
16. Gage, J.M. , Ochsner, A. , Cutting, R.A. :
Effect of insulin and glucose on normal obstructed intestine
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 29, 264 (1932)

17. Aylett, P.:
Gastric emptying and change of blood glucose level as effected by glucagon and insulin
Clin. Sci. 22, 171 (1962)
18. Förster, H., Mehnert, H.:
Resorptions- und Sekretionsprüfungen bei Perfusion des Rattendarms mit hypo- und hypertonischen Glucoselösungen
Klin. Wochenschrift 41, 23, 1167 (1963)
19. Mehnert, H., Förster, H.:
Die Prüfung der Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit mit einer neuen Methodik
Klin. Wochenschrift 39, 11, 596 (1961)
20. Schubert, R., Wagner, H.:
Normalausscheidung von Periston N bei Anwendung eines neuen Kollidonnachweises
Z. ges. exp. Med. 131, 9d (1959)
21. Keillin, P., Hartree, E.F.:
Properties of catalase. Catalysis of coupled oxidation of alcohols
Biochem. J. 39, 293 (1945)
22. Hugget, A. and Nixon, D.A.:
Encymic determination of blood glucose
Biochem. J. 66, 12 P (1957)
23. Roe, J.H.:
A colorimetric method for the determination of fructose in blood and urine
J. biol. chem. 107, 15 (1934)
24. Wilbrandt, W., and Laszt, L.:
Untersuchungen über die Ursachen der selektiven Resorption der Zucker aus dem Darm
Biochem. Z. 259, 398 (1933)
25. Rosenberg, T., Wilbrandt, W.:
Kinetik of membrane transports involving chemical reactions Exp. Cell Research 9, 49 (1955)

26. Park, C.R., Bornstein, J. and Pork, R.L.:
Effect of insulin on free glucose content of rat diaphragm in vitro
Am. J. Physiol. 182,12 (1955)
27. Park, C.R. and Johnson, L.H.:
Effect of insulin on transport of glucose and galactose into cells of
rat muscle and brain
Am. J. Physiol. 182,17 (1955)
28. Kipnis, D.M. and Cori, C.:
Studies of insulin on pentose uptake by the diaphragm
J. Biol. Chem. 224, 681 (1957)
29. Bleehan, N.M. and Fisher, R.B.:
The action of insulin on the isolated rat heart
J. Physiol. 123, 260 (1954)
30. Crane, R.:
Effect of alloxan-diabetes on the active transport of sugars by rat
small intestine in vitro
Biochem. Biophys. Res. Com. 4,436 (1961)
31. Wilson, T.H.:
Intestinal absorption
Philadelphia - London (1962)
32. Althausen, T.L., Stockholm, M.:
Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract
Am. J. Physiol. 577,123 (1938)
33. Gyökösay, J., Kertai, P., Ludany, G.:
Wirkung des Cortisons und ACTH auf die Glucoseresorption aus dem
Darm
Arch. int. pharm. dyn. Gand 228,101 (1955)
34. Capelli, V., Facconi, L.:
Effect of prolonged administration of cortison and adrenalcorticoid
function studied by intestinal glucose absorption
Boll. Soc. Ital. Sper. 1046, 32 (1956)

35. Fisher, R. B. and Parsons, D. S.:
Galactose absorption from surviving small intestine of the rat
J. Physiol. 119, 224 (1953)
36. Lorau, M.:
Importance des modifications de la glyciemie dans la regulation
de la vitesse d'absorption de solution de glucose de differentes
concentrations chez l'animal intact
Experientia 15, 192 (1959)
37. Lorau, M.:
L'absorption intestinale du glucose est-elle un phenomen reversible?
Compt. rend. Sci. 238, 842 (1954)
38. Davis, A. and Brooks, F.:
Gastric secretion, continously recorded blood sugar, and plasma
steroids after insulin
Am. J. Physiol. 204, 143 (1963)
39. Förster, H., Mehnert, H.:
Untersuchung zur Bluglucose- und Fructoseresorption durch Cortison,
Thyroxin, Insulin, sowie Alloxandibetes
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoff-
wechselkrankheiten
Karger Basel New York (1965)
40. MacKay, E. M. and Clark, W. G.:
The rate of glucose resorption from the intestine of the rat
Am. J. Physiol. 135, 182-192 (1941)
41. Haslbeck, M.:
Inaugural Dissertation München 1964
42. Förster, H.:
Inaugural Dissertation München 1962

Herrn Priv. - Doz. Dr. H. Mehnert danke ich für die Überlassung des Themas und für sein stetiges Interesse an dem Fortgang der Untersuchungen.

Herrn Dr. H. Förster möchte ich für seine ständige Hilfsbereitschaft danken.

Außerdem bin ich Herrn Prof. Dr. W. Seitz zu Dank verpflichtet, daß ich in seiner Klinik arbeiten durfte.

L E B E N S L A U F

Als erstes Kind der praktischen Ärzte Dr. med. Karl Vigener und seiner Gattin Katharina, geb. Schmitt, wurde ich, Gertrude V i g e n e r, am 17.3.1939 in Albaching bei Wasserburg am Inn geboren. Dort besuchte ich von 1945 bis 1949 die Volksschule, verließ 1955 das Realgymnasium auf der Fraueninsel im Chiemsee und bestand 1958 in dem Mädchenrealgymnasium am Anger in München das Abitur.

Im November 1958 begann ich an der Münchner Universität mit dem Medizinstudium, wo ich im Oktober 1959 das Vorphysikum und im April 1961 das Physikum bestand. Das 6. und 7. Semester studierte ich an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Die restlichen 4 Semester war ich wieder an der Münchner Universität immatrikuliert. Hier schloß ich am 7. August 1964 mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen ab. Von Oktober 1964 bis April 1965 war ich als Medizinalassistentin in der Ambulanz der Chirurgischen Universitätsklinik in München tätig. Seit April 1965 bin ich in der II. Medizinischen Universitätsklinik angestellt.

